

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 317**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A01N 25/00 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 8/63 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61K 8/69 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2003 E 03776536 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 1562531**

54 Título: **Composición tópica para el cuidado de la piel**

30 Prioridad:

25.10.2002 US 280483

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.04.2016

73 Titular/es:

**GALDERMA S.A. (100.0%)
ZUGERSTRASSE 8
6330 CHAM, CH**

72 Inventor/es:

**PUGLIA, NANCY;
RAMIREZ, ROSARIO y
ROTH, JERRY**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 565 317 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición tópica para el cuidado de la piel

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere, en general, a un método de fabricación de una composición medicinal para el tratamiento cutáneo.

10 **Antecedentes de la invención**

El melasma o cloasma es una afección pigmentaria común que afecta principalmente a las mujeres en edad reproductiva. Aparecen manchas oscuras, moteadas, (hiperpigmentación), en el rostro y en el cuello, especialmente en las mejillas y en la frente. Normalmente, el melasma está provocado por la actividad hormonal producida como consecuencia del embarazo o de las píldoras anticonceptivas. Por lo tanto, la afección se conoce como "máscara del embarazo". La afección se produce cuando la melanina se deposita en exceso en las células de la epidermis y la dermis. El melasma puede persistir durante largos periodos de tiempo y, a menudo, se repite con los embarazos posteriores. La afección es menos común entre los hombres, que representan aproximadamente el 10 % de todos los casos.

El tratamiento convencional implica la despigmentación o el blanqueo de las zonas afectadas de la piel, el uso de protectores solares y evitar la luz solar. La hidroquinona es el agente despigmentante tópico más popular. Las concentraciones del 5 % al 10 % de hidroquinona son muy eficaces, pero pueden ser irritantes. La estabilidad química de las formulaciones de hidroquinona es importante, porque la hidroquinona se oxida fácilmente y pierde potencia. El agente más comúnmente usado, por lo general, implica un curso de 16 a 20 semanas de terapia, y algunas terapias pueden requerir más tiempo. La tretinoína (Retin-A) es otro tratamiento ampliamente usado para el melasma.

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad en la técnica de una metodología terapéutica que contenga varios medicamentos para el tratamiento del melasma en una sola composición. Además, sería útil tener un vehículo terapéutico, tal como una crema, que facilitara la penetración de los medicamentos en la piel.

La patente de EE.UU. n.º 5.538.737 desvela un método de fabricación de una emulsión de agua en aceite que contiene una sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista H₂. Las etapas incluyen la disolución de la sal farmacéuticamente aceptable en un medio acuoso para formar una parte de agua; la combinación de la parte de agua con una parte de aceite, que comprende un aceite comestible que comprende un éster o éster mixto de glicerol y un agente emulsionante para formar una matriz de parte de agua y parte de aceite; y a continuación, la emulsión de la matriz para formar la emulsión de agua en aceite.

La patente de EE.UU. n.º 5.656.672 desvela un proceso de preparación de una emulsión de agua en aceite con retinal como principio activo. La emulsión contiene una fase oleosa que incluye al menos un disolvente orgánico para el retinal (tal como alcoholes grasos alifáticos) y aditivos lipófilos opcionales; una fase acuosa que contiene agua y aditivos hidrófilos opcionales; y un agente para emulsionar la fase acuosa en la fase oleosa. La fase oleosa y la fase acuosa se preparan de forma independiente, y la fase acuosa se incorpora en la fase oleosa, con la posterior adición de una fase que contiene retinol y su disolvente.

La patente de EE.UU. n.º 5.660.837 desvela un proceso de preparación de una formulación farmacéutica en forma de una emulsión de aceite en agua. Las etapas del proceso incluyen añadir el fármaco tensioactivo estabilizante de la emulsión y un tensioactivo convencional óptimo a un sistema de aceite-agua de dos fases a temperatura ambiente; permitir que el fármaco tensioactivo estabilizante de la emulsión se equilibre en una superficie de contacto; añadir un agente que dé isotonicidad a la formulación final; y homogeneizar mediante la técnica de alta presión.

La patente de EE.UU. n.º 5.976.555 desvela composiciones para el cuidado de la piel. Una base de emulsión de aceite en agua contiene retinoides; alcohol cetearílico y glucósido cetearílico o una mezcla de un polietilenglicol; éteres de alcohol estearílico; alcohol cetílico, alcohol estearílico y mezclas de los mismos; un aceite absorbible seco, ligero; y ceras o aceites emolientes, sustanciales.

Clark *et al.*, "Dermatology Times" 23(5), página 1 (2002), describen una crema tópica que combina hidroquinona al 4 %, tretinoína al 0,05 % y acetónico de fluocinolona al 0,01 % para su uso en el tratamiento del melasma.

La patente de EE.UU. n.º 6.080.393 desvela una composición para el cuidado de la piel que comprende una emulsión de aceite en agua con una cantidad terapéuticamente eficaz de un retinoide; en la que la fase de aceite comprende uno o más aceites, y una cantidad eficaz de al menos un antioxidante liposoluble; y en la que la composición comprende un corticosteroide.

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad en la técnica de un método de fabricación de una base de crema más suave para la aplicación de agentes terapéuticos para el tratamiento del melasma, lo que facilitará la penetración de los medicamentos en la piel.

5 Sumario de la invención

La invención proporciona un método de fabricación de una composición tópica medicinal según lo definido en la reivindicación 1.

10 El proceso de fabricación de la base de crema implica (a) mezclar los compuestos hidrófilos con agua para formar una fase acuosa; (b) mezclar los compuestos hidrófobos para formar una fase hidrófoba (no acuosa o cera); después, (c) mezclar las fases hidrófila e hidrófoba entre sí para formar una mezcla bifásica; y finalmente, (d) añadir un emulsionante a la mezcla bifásica para formar la emulsión. Al mezclar el emulsionante tras la mezcla de las fases acuosa y no acuosa, el resultado es una crema de textura más suave que desaparece al aplicarse en la piel, en comparación con cremas fabricadas mediante procesos en los que el emulsionante se añade a las fases acuosa o no acuosa en un momento previo del proceso. Dado que el emulsionante se añade como la última etapa, se necesita menos cera en la fabricación de la crema, dando lugar a una crema hidrófila "menos densa" que desaparece más rápido cuando se aplica en la piel, en comparación con las cremas fabricadas mediante procesos en los que el emulsionante se añade a las fases acuosas o no acuosas en un momento previo del proceso.

20 La base de crema fabricada mediante el método de interés puede ser un vehículo para cualquiera de varios agentes farmacéuticamente activos para uso dermatológico. Por ejemplo, se pueden incorporar agentes activos contra el acné, contra el cáncer, antibióticos, antiinflamatorios, hormonales, antifúngicos y analgésicos en una base de crema de interés.

25 En la presente invención, la base de crema comprende un esteroide, un agente queratolítico y un agente despigmentante, en la que el esteroide es acetónido de fluocinolona, el agente queratolítico es tretinoína y el agente despigmentante es hidroquinona.

30 En una realización más específica, la crema también incluye los ingredientes inactivos hidroxitolueno butilado, alcohol cetílico, ácido cítrico, glicerina, estearato de glicerilo, silicato de magnesio y aluminio, metil gluceth-10, metilparabeno, estearato de PEG-100, propilparabeno, agua purificada, metabisulfito de sodio, ácido esteárico y alcohol estearílico.

35 La crema puede ser la crema Tri-Luma[®], que es el primer producto aprobado para combinar el agente despigmentante convencional, la hidroquinona, con tretinoína y un esteroide tópico de baja potencia que se puede aplicar como una sola preparación. El curso recomendado para el tratamiento con la crema Tri-Luma[®] es de 8 semanas, y se han observado resultados significativos tras las 4 primeras semanas de tratamiento. Otra ventaja del proceso de la invención es que mediante el control de la temperatura a la que se añaden los componentes, incluyendo la hidroquinona, la crema no se vuelve marrón, dando lugar a un producto con un color más agradable.

Descripción detallada de la invención

45 Las cremas son emulsiones de componentes hidrófilos y lipófilos (hidrófobos). En general, se incluye un emulsionante o agente tensioactivo para mejorar la mezcla de los reactivos, dando lugar a una emulsión estable.

50 Los diversos compuestos que comprenden un vehículo inerte se conocen en general en la técnica. "Inerte" pretende significar que no tiene una actividad farmacológica. Los ejemplos típicos de compuestos inertes que comprenden una base de crema incluyen alcohol cetílico, lanolina, glicerina, etanol, EDTA, metilparabeno, óxido de cinc, dióxido de titanio, ácido benzoico, carboximetilcelulosa, dimetilsulfóxido, polietilenglicol, petróleo, ácido cítrico y ácido esteárico.

55 La presente invención se refiere a un método de fabricación de una base de crema como un vehículo para uno o más agentes farmacológicamente activos para aplicaciones dermatológicas. El método de interés comprende un orden particular de adición y mezcla de los ingredientes de una crema. Se mezclan los ingredientes hidrófilos, incluyendo el agua. Se puede usar el calentamiento para facilitar la disolución y la solubilidad para producir una solución. Los ingredientes lipófilos o hidrófobos se mezclan por separado. Se puede usar el calentamiento para facilitar la mezcla y la homogeneización.

60 Luego se mezclan y se combinan la solución hidrófila y la solución lipófila. A continuación, se añaden uno o más agentes farmacéuticamente activos a la mezcla combinada. Después, se añaden uno o más emulsionantes y se combina toda la mezcla para producir una crema dermatológica de interés.

65 Las temperaturas para el calentamiento de las soluciones hidrófobas e hidrófilas es aquella suficiente para facilitar la obtención de una solución homogénea. En general, se prefiere una menor temperatura elevada con más tiempo de mezcla. La temperatura también puede estar limitada por las propiedades de uno cualquiera de los ingredientes

individuales. Por lo general, la temperatura no supera aproximadamente 100 °C. Preferentemente, la temperatura no supera aproximadamente 90 °C o aproximadamente 80 °C o aproximadamente 70 °C o aproximadamente 60 °C. En general, la temperatura del calentamiento no tiene que ser exacta, al menos dentro de la exactitud de los medios de medición de la temperatura convencionales.

5 No es necesario calentar las soluciones hidrófobas e hidrófilas a la misma temperatura. Tener la misma temperatura facilita la mezcla de las dos soluciones. Si las soluciones están a diferentes temperaturas, la solución más caliente se enfría hasta la temperatura de la solución más fría antes de la mezcla.

10 La mezcla combinada se puede enfriar opcionalmente antes de la mezcla en el uno o más agentes farmacológicamente activos. Las propiedades físicas de los agentes activos pueden dictar la necesidad de enfriamiento.

15 Tras esa etapa y combinación, se añaden uno o más emulsionantes. La mezcla se combina a fondo para producir una crema de interés. Si es elevada, la temperatura se puede reducir durante la combinación.

20 En cuanto a los ingredientes lipófilos, como se conocen en la técnica, los aceites pueden obtenerse de animales, plantas, frutos secos, petróleo, etc. Los derivados de animales, semillas vegetales y frutos secos son similares a las grasas y, por consiguiente, pueden contener un número significativo de grupos de ácido polar y/o éster. Como alternativa, los aceites derivados del petróleo suelen ser hidrocarburos alifáticos o aromáticos que están esencialmente libres de sustitución polar.

25 Los productos a base de aceite que se pueden usar incluyen hidrocarburos o grasas minerales obtenidos por la destilación del petróleo (vaselina líquida); aceites vegetales y triglicéridos líquidos; grasas o sólidos animales, triglicéridos naturales; y ceras o éteres sólidos de ácidos grasos, tales como ácido esteárico y ácido palmítico, y alcoholes orgánicos. La lanolina fabricada a partir de ácidos grasos y ésteres de colesterol; y los alcoholes cetílico y estearílico, que son alcoholes sólidos obtenidos por hidrogenación de sus respectivos ácidos también se pueden usar. Los compuestos anfóteros tales como los jabones o las sales de ácidos grasos que pueden ser ácidos o básicos dependiendo de si el grupo lipófilo es aniónico o catiónico, los alcoholes sulfatados, que son sustancias semisintéticas, y los agentes tensioactivos sintéticos son conocidos en la técnica, y también se pueden usar. La glicerina se obtiene a partir de grasas y, debido a la hidrofobicidad de la misma, tiene la propiedad de extraer el agua de la superficie de la mucosa o la piel desnuda. La glicerina no daña la piel intacta, porque tiene propiedades hidrófilas y es un humectante útil.

35 Otros materiales que se pueden usar en una preparación tópica de interés incluyen alcoholes líquidos, glicoles líquidos, polialquilenglicoles líquidos, ésteres líquidos, amidas líquidas, hidrolizados de proteínas líquidas, hidrolizados de proteínas alquiladas líquidas, lanolina líquida y derivados de lanolina, y otros materiales similares. Los ejemplos particulares incluyen alcoholes monovalentes y polivalentes, por ejemplo, etanol, isopropanol, glicerol, sorbitol, 2-metoxietanol, dietilenglicol, etilenglicol, hexilenglicol, manitol, alcohol cetílico y propilenglicol; éteres tales como dietiléter o dipropiléter; polietilenglicoles y metoxipolioxietilenos; carboceras que tienen pesos moleculares que varían de 200 a 20.000; gliceroles de polioxietileno; polioxietileno; sorbitoles; y estearoildiacetina.

45 Los vehículos tópicos suelen incluir tanto un alcohol como agua para dar cabida a los componentes lipófilos e hidrófilos. Otros ingredientes incluyen tampones tales como hidróxido de sodio, citrato de sodio o EDTA tetrasódico; excipientes; aromas tales como mentol; opacificantes tales como óxido de cinc, silicato de aluminio y magnesio y dióxido de titanio; conservantes tales como alcohol diclorobencílico, ácido benzoico, metilparabeno y fenilcarbinol; antioxidantes; agentes gelificantes tales como vaselina y cera mineral; agentes espesantes tales como carboximetilcelulosa; estabilizantes; tensioactivos; emolientes; agentes colorantes y similares.

50 Además, el vehículo tópico puede incluir un potenciador de la penetración definido como un material que aumenta la permeabilidad de la piel a uno o más agentes activos con el fin de permitir la administración cutánea de un agente farmacológicamente activo. En la técnica, se conocen varios compuestos para mejorar la permeabilidad de la piel. Por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) y *N,N*-dimetilacetamida (DMA), decilmethylsulfóxido, monolaurato de polietilenglicol y azacicloheptan-2-onas sustituidas.

55 Se puede usar una serie de diferentes emulsionantes o tensioactivos para preparar un preparado tópico de interés. Los ejemplos no limitantes de tensioactivos anfóteros útiles en las composiciones de la presente invención se desvelan en las obras de McCutcheon, "Detergents and Emulsifiers", edición norteamericana (1986) y McCutcheon, "Functional Materials", edición norteamericana (1992). Los tensioactivos que se pueden usar son las betaínas, sultaínas e hidroxisultaínas. Los ejemplos de betaínas incluyen las alquilbetaínas superiores tales como coco-dimetil-carboximetil-betaína, lauril-dimetil-carboximetil-betaína, lauril-dimetil-alfacarboxietil-betaína, cetil-dimetil-carboximetil-betaína, cetil-dimetil-betaína, lauril-bis-(2-hidroxiethyl)carboximetil-betaína, estearil-bis-(2-hidroxiethyl)carboximetil-betaína, oleil-dimetil-gamma-carboxipropil-betaína, lauril-bis-(2-hidroxiethyl)alfa-carboxietil-betaína, coco-dimetil-sulfopropil-betaína, estearil-dimetil-sulfopropil-betaína, estearil-betaína, lauril-dimetil-sulfoetil-betaína, lauril-bis-(2-hidroxiethyl)-sulfopropil-betaína, amidobetaínas, amidosulfobetaínas, oleil-betaína y cocamidopropil-betaína. Los ejemplos de sultaínas e hidroxisultaínas incluyen cocamidopropil-hidroxisultaína. Los

ejemplos de otros tensioactivos anfóteros son alquiliminoacetatos, iminodialcanoatos y aminoalcanoatos.

Los ejemplos de tensioactivos aniónicos también se desvelan en las obras de McCutcheon, "Detergents and Emulsifiers", edición norteamericana (1986) y McCutcheon, "Functional Materials", edición norteamericana (1992).

Los ejemplos incluyen los alcoil-isotionatos, los alquil- y alquiléter-sulfatos tales como, cocoil-isotionato de amonio, cocoil-isotionato de sodio, lauroil-isotionato de sodio, estearoil-isotionato de sodio y mezclas de los mismos, los sarcosinatos tales como lauroil-sarcosinato de sodio, cocoil-sarcosinato de sodio y lauroil-sarcosinato de amonio, lauril-sulfato de sodio, lauril-sulfato de amonio, cetil-sulfato de amonio, cetil-sulfato de sodio, estearil-sulfato de sodio, cocoil-isotionato de amonio, lauroil-isotionato de sodio, lauroil-sarcosinato de sodio y mezclas de los mismos.

Otros emulsionantes incluyen tricetareth-4-fosfato, laureth-4-fosfato de sodio u oleth-3.

Los ejemplos de emulsionantes no iónicos incluyen monoestearato de sorbitán, monoestearato de glicerilo, polisorbatos, derivados de polietileno de alcoholes grasos, éteres de polioxietileno de alcoholes grasos tales como polioxietilencetiléter, polioxietilenoileiléter, polioxietilennonilfeniléter y similares, estearato de sorbitán, estearato de glicerilo, alcoholes grasos C₁₂-C₁₈, ésteres y éteres de los mismos, alcoholes grasos alifáticos tales como alcohol cetílico o alcohol estearílico, o una mezcla de los dos, alcoholes grasos o α-dioles oxietilenados o poliglicerolados tales como alcohol oleílico polioxietilenado con 10 moles de óxido de etileno, 1,2-octadecanodiol poliglicerolado con 2 o 7 moles de glicidol, alcoholes grasos cíclicos, glicolésteres de ácidos grasos tales como estearato de etilenglicol, los monoestearatos o diestearatos de glicerol, polietilenglicolésteres de ácidos grasos tales como estearatos de polietilenglicol, los ésteres grasos de sorbitán oxietilenados o no, y que se comercializan con nombre comercial de Tweens o Spans, los ésteres grasos de sacarosa, los ésteres grasos de derivados de glucosa tales como sesquiestearato de metilglucósido y sesquiestearato de metilglucósido polioxietilenado con 20 moles de óxido de etileno, Arlacel 165 y Myrj 52, alcoholes grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono, alcoholes grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono condensados con de 2 a 20 moles de óxido de etileno u óxido de propileno, alquifenoles con de 6 a 12 átomos de carbono en la cadena de alquilo condensada con de 2 a 20 moles de óxido de etileno, ésteres de ácidos mono-grasos y de ácidos di-grasos de óxidos de etileno, ésteres de ácidos mono-grasos y de ácidos di-grasos de etilenglicol en los que la fracción de ácido graso contiene de 10 a 20 átomos de carbono, dietilenglicol, polietilenglicoles de peso molecular de 200 a 6.000, propilenglicoles de peso molecular de 200 a 3.000, glicerol, sorbitol, sorbitán, sorbitol de polioxietileno, sorbitán de polioxietileno y ésteres de ceras hidrófilos, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, éster de ácidos grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxietilenglicol y ésteres de ácidos grasos de polioli.

Los ejemplos de emulsionantes catiónicos incluyen bromuro de amonio cuaternizado y sales de cloruro, cloruro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio y cloruro de cetilpiridinio, aminas alifáticas que tienen cadenas grasas, por ejemplo, oleilamina y dihidroabietilamina; compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo, cloruro de laurildimetilbencilamonio, amidas derivadas de aminoalcoholes, por ejemplo, N-aminoetil-oleilamida, cloruro de n-(estearoil-colamino-formilmetil)piridinio, etosulfato de N-soja-N-etil-morfolinio, cloruro de alquil-dimetil-bencil-amonio, cloruro de di-isobutilfenoxietoxietil-dimetil-bencil-amonio, cloruro de cetil-piridinio, cloruro de N-(estearoil-colamino-formilmetil)piridinio, etosulfato de N-soja-N-etil-morfolinio, cloruro de alquil-dimetil-bencil-amonio, cloruro de (diisobutil-fenoxi-etoxi)etil-dimetil-bencil-amonio, fosfato de cloruro de PG-diamonio, etosulfato de estearamidopropil-etildimonio, cloruro de estearamidopropil-dimetil-(acetato de miristilo)-amonio, tosilato de estearamidopropil-dimetil-cetearil-amonio, cloruro de estearamidopropil-dimetil-amonio, lactato de estearamidopropil-dimetil-amonio, haluros de amonio, más especialmente cloruros y bromuros tales como cloruros de alquiltrimetilamonio, cloruros de dialquil-dimetilamonio y cloruros de trialquil-metilamonio, por ejemplo, cloruro de estearil-trimetilamonio, cloruro de diestearil-dimetilamonio, cloruro de lauril-dimetilamonio, cloruro de lauril-dimetil-bencilamonio y cloruro de tricetil-metilamonio, hidrolizados proteicos cuaternizados o hidrolizados proteicos derivatizados con grupos amino que se comercializan, por ejemplo, con los nombres Lamequat® y Mackpro®, fosfato de cloruro de estearamidopropil-PG-dimonio, etosulfato de estearamidopropil-etildimonio, cloruro de estearamidopropil-dimetil-(acetato de miristilo)-amonio, tosilato de estearamidopropil-dimetil-cetearil-amonio, cloruro de estearamidopropil-dimetil-amonio y lactato de estearamidopropil-dimetil-amonio.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender una amplia selección de componentes adicionales. El "CTFA Cosmetic Ingredient Handbook", Segunda edición, 1992, describe una amplia variedad de ingredientes cosméticos y farmacéuticos comúnmente usados en la industria del cuidado de la piel, que son adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención. Los ejemplos de clases funcionales de ingredientes son absorbentes, abrasivos, agentes contra el acné, agentes antiaglutinantes, agentes antiespumantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, aglutinantes, aditivos biológicos, agentes tamponantes, agentes de carga, agentes quelantes, aditivos químicos, colorantes, astringentes cosméticos, cosméticos biocidas, desnaturalizantes, astringentes de fármacos, analgésicos externos, filmógenos, componentes aromáticos, humectantes, agentes opacificantes, ajustadores del pH, plastificantes, conservantes, propulsores, agentes reductores, agentes blanqueantes de la piel, agentes acondicionadores de la piel (emolientes y humectantes), protectores de la piel, disolventes, reforzadores de la espuma, hidrótrofos, agentes solubilizantes, agentes de suspensión (no tensioactivos), agentes protectores solares, absorbentes de luz ultravioleta y agentes potenciadores de la viscosidad (acuosos y no acuosos).

Los diversos materiales de partida para la fabricación de un preparado tópico son conocidos en la técnica, y se puede hacer referencia a tratados conocidos, así como a las patentes de EE.UU. n.º 6.013.271; 6.267.985; 4.992.478; 5.645.854; 5.811.111; y 5.851.543.

5 Los agentes farmacéuticamente activos de los preparados dermatológicos de interés son acetónido de fluocinolona, hidroquinona y tretinoína.

10 Las cantidades de los ingredientes inertes y agente/s activo/s del preparado dermatológico de interés se conocen en general en la técnica. Es competencia del experto en la técnica derivar determinadas cantidades de los ingredientes para obtener una crema de interés.

La cantidad particular de uno cualquiera de los ingredientes usados no es de importancia fundamental, y las cantidades usadas tienen la precisión de los medios de medición y dispensación conocidos en la técnica.

15 En una realización de la invención, primero se combinan aproximadamente 344,8 kg de agua, 15,0 kg de silicato de magnesio y aluminio, y 0,2 kg de hidroxitolueno butilado, y se mezclan a temperatura de 75 a 80°C para formar la fase acuosa. El mezclado puede ser por agitación de raspado lateral a una velocidad fija. La fase acuosa resultante es una suspensión.

20 En segundo lugar, se mezclan entre sí aproximadamente 20,0 kg de alcohol cetílico, 15,0 kg de ácido esteárico, 20,0 kg de alcohol estearílico, 25,0 kg de metil-gluceth-10, 0,9 kg de metilparabeno, 0,1 kg de propilparabeno y 20,0 kg de glicerina a velocidad media a aproximadamente 75-80 °C para formar la fase no acuosa. La mezcla puede ser a velocidad media en un mezclador Lightnin®. La fase no acuosa resultante es una suspensión. La segunda etapa se puede realizar antes de, después de o simultáneamente a la primera etapa.

25 A continuación, se añade la fase no acuosa a la fase acuosa, y se enfría la mezcla bifásica combinada hasta una temperatura en el intervalo de 68 °C a 72 °C, o de aproximadamente 70 °C, tras lo que se añaden aproximadamente 17,5 kg de Arlcel® 165, 0,25 kg de tretinoína y 0,050 kg de acetónido de fluocinolona, y se agita con enfriamiento. Cuando la mezcla alcanza 60 °C, se añaden 0,25 kg de ácido cítrico con mezclado y enfriamiento. Cuando la temperatura alcanza 55 °C, se añaden 20,0 kg de hidroquinona con mezclado y enfriamiento. Cuando la temperatura alcanza aproximadamente 50 °C, la mezcla se homogeneiza con un homogeneizador, con enfriamiento continuado. Cuando la mezcla alcanza 45 °C, se añade 1,0 kg de metabisulfito de sodio con agitación y enfriamiento. Por lo general, el metabisulfito de sodio se añade aproximadamente 30 minutos después de la adición de la hidroquinona. La mezcla puede ser a velocidad fija en un agitador de raspado lateral. La composición resultante de materia es una emulsión, es decir, una crema.

30 La presencia de metabisulfito de sodio en la crema impide la oxidación de la hidroquinona. La adición de metabisulfito de sodio cuando la crema se está enfriando da lugar ventajosamente a una composición bien mezclada de materia, con el metabisulfito de sodio mezclado de manera uniforme por la crema y con la prevención de la oxidación de la hidroquinona en toda la crema. Otra ventaja del proceso de la invención es que, mediante el control de la temperatura a la que se añaden los componentes, incluyendo la hidroquinona, la crema no se vuelve marrón, lo que da lugar a un producto de color más agradable.

35 La adición del emulsionante tras la mezcla de las fases no acuosa y acuosa es ventajosa para la fabricación de la composición farmacéutica de la invención. Cuando se usó una técnica convencional de adición del emulsionante a la fase no acuosa y, a continuación, la mezcla con la fase acuosa, no se formó emulsión. Sin embargo, cuando el emulsionante se añadió a la mezcla de las fases no acuosa y acuosa con enfriamiento, de acuerdo con el método de la invención, se formó una emulsión útil. Esta emulsión se formó a pesar de que la proporción relativa de las fases no acuosa y acuosa de acuerdo con el método satisfactorio de la invención era igual al caso en el que no se formó emulsión usando la técnica convencional de adición de una fase no acuosa que contenía un emulsionante a una fase acuosa.

40 La Crema TRI-LUMA® resultante contiene acetónido de fluocinolona, hidroquinona y tretinoína en una base de crema hidrófila para la aplicación tópica. Cada gramo de Crema TRI-LUMA® contiene como principios activos 0,01 % de acetónido de fluocinolona (0,1 mg), 4 % de hidroquinona (40 mg) y 0,05 % de tretinoína (0,5 mg), y como principios inactivos, hidroxitolueno butilado, alcohol cetílico, ácido cítrico, glicerina, estearato de glicerilo, silicato de magnesio y aluminio, metil-gluceth-10, metilparabeno, estearato de PEG-100, propilparabeno, agua purificada, metabisulfito de sodio, ácido esteárico y alcohol estearílico. Véase la TABLA 1.

60

TABLA 1

Ingrediente	Lote de 500 kg	Lote de 800 kg	Fórmula
	Cantidad	Cantidad	
silicato de magnesio y aluminio NF	15 kg	24 kg	3,00 %
hidroxitolueno butilado NF	200 g	320 g	0,04 %
alcohol cetílico NF	20 kg	32 kg	4,00 %

ácido esteárico NF	15 kg	24 kg	3,00 %
alcohol estearílico NF	20 kg	32 kg	4,00 %
metilparabeno NF	900 g	1,440 g	0,18 %
propilparabeno NF	100 g	160 g	0,02 %
Arlacel® 165 [estearato de glicerol y monoestearato de glicerol de estearato de PEG-100]	17,5 kg	28 kg	3,50 %
metil-gluceth-10	25 kg	40 kg	5,00 %
glicerina USP	20 kg	32 kg	4,00 %
tretinoína USP	250 g	400 g	0,05 %
acetónido de fluocinolona USP	50 g	80 g	0,01 %
ácido cítrico USP	250 g	400 g	0,05 %
hidroquinona USP	20 kg	32 kg	4,00 %
metabisulfito de sodio NF	1 kg	1,6 kg	0,20 %
agua purificada USP	344,8 kg	551,6 kg	68,95 %
TOTAL			100,00 %

5 El acetónido de fluocinolona es un corticosteroide fluorado sintético para uso dermatológico tópico, y se clasifica terapéuticamente como un antiinflamatorio. Es un polvo cristalino blanco que es inodoro y estable a la luz. El nombre químico del acetónido de fluocinolona es (6,11,16)-6,9-difluoro-11,21-dihidroxi-16,17-[(1-metiletiliden)bis(oxi)]-pregna-1,4-dieno-3,20-diona. La fórmula molecular es $C_{24}H_{30}F_2O_6$ y el peso molecular es 452,50.

10 La hidroquinona se clasifica terapéuticamente como agente despigmentante. Se preparó a partir de la reducción de *p*-benzoquinona con bisulfito de sodio. Se produce como agujas finas de color blanco que se oscurecen al exponerse al aire. El nombre químico de la hidroquinona es 1,4-bencenodiol. La fórmula molecular es $C_6H_6O_2$ y el peso molecular es 110,11.

15 La tretinoína es ácido *trans*-retinoico total formado por la oxidación del grupo aldehído del retineno en un grupo carboxilo. Es altamente reactiva a la luz y a la humedad. La tretinoína se clasifica terapéuticamente como queratolítica. El nombre químico de la tretinoína es:

ácido (*E*)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetranoico total La fórmula molecular es $C_{20}H_{28}O_2$ y el peso molecular es 300,44.

20 La Crema TRI-LUMA® se suministra normalmente en tubos de aluminio de 30 g, NDC 0299-5950-30, y se almacena a temperatura ambiente controlada de 20 a 25 °C (68-77 °F).

25 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la anterior descripción adjunta. Aunque, en la práctica o en el ensayo de la presente invención, se pueden usar cualquier método y material similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, a continuación, se describen los métodos y materiales preferidos. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención.

30 Los siguientes EJEMPLOS se presentan para ilustrar de manera más completa las realizaciones preferidas de la invención. Bajo ningún concepto, dichos EJEMPLOS se han de interpretar como limitantes del alcance de la invención, como se define por las reivindicaciones adjuntas.

35 Ejemplo I

FARMACOCINÉTICA EN SERES HUMANOS

40 La absorción percutánea de la tretinoína sin modificar, hidroquinona y acetónido de fluocinolona en la circulación sistémica de dos grupos de voluntarios sanos (n total = 59) resultó ser mínima tras 8 semanas de aplicación diaria de 1 g (Grupo I, n = 45) o 6 g (Grupo II, n = 14) de Crema TRI-LUMA®.

45 Para la tretinoína, se obtuvieron concentraciones en plasma cuantificables en el 57,78 % (26 de 45) de los sujetos del Grupo I y el 57,14 % (8 de 14) de los sujetos del Grupo II. La exposición a la tretinoína reflejada por los valores de $C_{máx}$ varió de 2,01 a 5,34 ng/ml (Grupo I) y de 2,0 a 4,99 ng/ml (Grupo II). Por lo tanto, la aplicación diaria de Crema TRI-LUMA® produjo un aumento mínimo de los niveles endógenos normales de tretinoína. Los niveles de tretinoína en circulación solo representan una parte de todos los retinoides asociados con la tretinoína, lo que incluiría los metabolitos de la tretinoína y los secuestrados en los tejidos periféricos.

Para la hidroquinona, se obtuvieron concentraciones en plasma cuantificables en el 18 % (8 de 44) de los sujetos del Grupo I. La exposición a la hidroquinona reflejada por los valores de $C_{\text{máx}}$ varió de 25,55 a 86,52 ng/ml. Todos los sujetos del Grupo II (dosis de 6 g) resultaron tener concentraciones en plasma bajas indetectables tras la dosis.

- 5 Para el acetónido de fluocinolona, los sujetos de los Grupos I y II resultaron tener concentraciones en plasma bajas indetectables después de la dosis.

Las siguientes pruebas pueden ser útiles en la evaluación de los pacientes: (a) ACTH o pruebas de estimulación de cosintropina; (b) la prueba de cortisol en plasma A. M.; y (c) la prueba de cortisol libre en orina.

10

ejemplo II

ESTUDIOS CLÍNICOS EN SERES HUMANOS

- 15 Se realizaron dos estudios de eficacia y seguridad en 641 pacientes de melasma con edades comprendidas entre 21 y 75 años que tenían fototipos cutáneos I-IV y melasma de moderado a grave en el rostro. Se comparó la Crema TRI-LUMA® con tres posibles combinaciones de dos de los tres principios activos [(1) 4 % de hidroquinona (HQ) + 0,05 % de tretinoína (RA); (2) 0,01 % de acetónido de fluocinolona (FA) + 0,05 % de tretinoína (AR); (3) 0,01 % de acetónido de fluocinolona (FA) + 4 % de hidroquinona (HQ)], contenidos en el mismo vehículo que la Crema TRI-LUMA®.

20

Se enseñó a los pacientes cómo aplicarse la medicación de estudio cada noche, tras lavarse la cara con un limpiador sin jabón suave, durante 8 semanas. También se enseñó a los pacientes cómo aplicar una capa fina de la medicación de estudio en la lesión hiperpigmentada, asegurándose de cubrir toda la lesión incluyendo los bordes externos que se extendían hacia la piel de pigmentación normal. Los pacientes recibieron una crema hidratante suave para que la usaran cuando fuera necesario y un protector solar con SPF 30 para el uso diario. Por otra parte, los pacientes recibieron la instrucción de evitar la exposición solar en el rostro y de llevar ropa de protección. Recibieron la recomendación de llevar ropa de protección y evitar la exposición solar en el rostro.

25

- 30 Se evaluó la gravedad del melasma de los pacientes al inicio del estudio y en las semanas 1, 2, 4 y 8 del tratamiento. La eficacia primaria se basó en la proporción de los pacientes que habían recibido una valoración satisfactoria del tratamiento por parte de los investigadores, definida como el aclaramiento del melasma al final del período de tratamiento de ocho semanas. La mayoría de los pacientes que participaron en los dos estudios eran blancos (aproximadamente el 66 %) y mujeres (aproximadamente el 98 %). La Crema TRI-LUMA® demostró ser significativamente más eficaz que cualquiera de las otras combinaciones de los principios activos.

35

Los pacientes experimentaron una mejoría del melasma con el uso de la Crema TRI-LUMA® tan pronto como a las 4 semanas. Sin embargo, de los 7 pacientes que tuvieron un aclaramiento al final de las 4 semanas de tratamiento con la Crema TRI-LUMA®, 4 de ellos no mantuvieron la remisión tras 4 semanas más de tratamiento.

40

Tras 8 semanas de tratamiento con el fármaco de estudio, los pacientes iniciaron un período de prolongación sin enmascaramiento en el que recibieron la Crema TRI-LUMA® según las necesidades de cada uno para el tratamiento del melasma. En los estudios, después de 8 semanas de tratamiento con la Crema TRI-LUMA®, la mayoría de los pacientes tuvo al menos una cierta mejoría. A algunos se les aclararon las manchas oscuras por completo (38 % en un estudio y 13 % en otro). En la mayoría de los pacientes tratados con la Crema TRI-LUMA®, el melasma volvió a aparecer tras el tratamiento. Los períodos de remisión parecieron acortarse entre los cursos progresivos de tratamiento. Además, algunos pacientes mantuvieron el aclaramiento total del melasma (aproximadamente del 1 al 2 %).

45

50

TABLA 2

Valoración del éxito* del tratamiento por parte de los investigadores al final de las 8 semanas de tratamiento

		Crema TRI-LUMA®	HQ + RA	FA + RA	FA + HQ
<u>Estudio n.º 1</u>	<u>Número de pacientes</u>	85	83	85	85
	<u>Número de éxitos</u>	32	12	0	3
	<u>Proporción de éxitos</u>	38 %	15 %	0 %	4 %
	<u>Valor de P</u>		< 0,001	< 0,001	0,001
<u>Estudio n.º 2</u>	<u>Número de pacientes</u>	76	75	76	78
	<u>Número de éxitos</u>	10	3	3	1
	<u>Proporción de éxitos</u>	13 %	4 %	4 %	1 %
	<u>Valor de P#</u>		0,045	0,042	0,005

*El éxito del tratamiento se definió como la puntuación de gravedad cero del melasma (las lesiones de melasma se aclararon de hiperpigmentación).

#El valor de P es de las estadísticas de Chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel que controlan el investigador combinado y comparan la Crema TRI-LUMA® con los otros grupos de tratamiento.

Basándose en la gravedad del melasma al comienzo del ensayo, se evaluaron 161 pacientes para determinar la mejoría en el día 56 del tratamiento. El 61 % (99 pacientes) experimentaron la mejoría de los síntomas de "moderado" a "leve" o "aclorado", y el 68 % (25) mostraron una mejoría de "grave" a "leve" o "aclorado" en el periodo de tratamiento de 8 semanas como se muestra en la TABLA 3.

5

TABLA 3

Valoración de los investigadores del cambio en la gravedad del melasma desde el inicio del estudio hasta el Día 56 del tratamiento (resultados combinados de los estudios 1 y 2)

Inicio del estudio		Número (%) de pacientes en el Día 56 ^a					
		N aclarado ^b (%)	N leve ^b (%)	N moderado ^b (%)	N grave ^b (%)	N ausente (%)	
Evaluación de la gravedad	N						
Crema Tri-Luma [®] N = 161	Moderada	124	36 (29)	63 (51)	18 (16)	0 (0)	7 (6 %)
	Grave	37	6 (16)	19 (51)	9 (24)	2 (5)	1 (3 %)

^a Evaluación basada en los pacientes con puntuaciones de la gravedad en el día 56. Los porcentajes se basan en el número total de la población del grupo de tratamiento.

^b No incluye los pacientes que tuvieron un aclaramiento antes del día 56 o faltaron a partir de la evaluación del día 56. Escala de valoración: Aclarado (lesiones de melasma aproximadamente equivalentes a la piel normal circundante o con hiperpigmentación residual mínima); Leve (ligeramente más oscuro que la piel normal circundante); Moderado (moderadamente más oscuro que la piel normal circundante); Grave (notablemente más oscuro que la piel normal circundante).

10 Ejemplo III

REACCIONES ADVERSAS EN SERES HUMANOS

15 En un estudio de prueba de parches para determinar el potencial de sensibilización en 221 voluntarios sanos, tres voluntarios desarrollaron reacciones de sensibilidad a la Crema TRI-LUMA[®] o a sus componentes.

20 En los ensayos clínicos controlados, se supervisaron los acontecimientos adversos en los 161 pacientes que habían usado la Crema TRI-LUMA[®] una vez al día durante un periodo de tratamiento de 8 semanas. Hubo 102 (63 %) pacientes que experimentaron al menos un acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento durante estos estudios. Los acontecimientos informados con mayor frecuencia fueron eritema, descamación, ardor, sequedad y prurito en la zona de la aplicación. La mayoría de estos acontecimientos fueron de gravedad leve a moderada. Los acontecimientos adversos informados por al menos el 1 % de los pacientes y juzgados por los investigadores como razonablemente relacionados con el tratamiento con la Crema TRI-LUMA[®] de los estudios clínicos controlados se resumen (en orden decreciente de la frecuencia) de la siguiente manera:

25

TABLA 4

Incidencia y frecuencia de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento con la Crema TRI-LUMA[®] en al menos el 1 % o más de los pacientes (N = 161)

Acontecimiento adverso	Número	(%) de pacientes
Eritema	66	(41 %)
Descamación	61	(38 %)
Ardor	29	(18 %)
Sequedad	23	(14 %)
Prurito	18	(11 %)
Acné	8	(5 %)
Parestesia	5	(3 %)
Telangiectasia	5	(3 %)
Hiperestesia	3	(2 %)
Cambios pigmentarios	3	(2 %)
Irritación	3	(2 %)
Pápulas	2	(1 %)
Sarpullido de tipo acné	1	(1 %)
Rosácea	1	(1 %)
Sequedad de la boca	1	(1 %)
Erupción	1	(1 %)
Vesículas	1	(1 %)

30 En un estudio de seguridad a largo plazo sin enmascaramiento, los pacientes que habían recibido tratamiento

5 acumulado del melasma con la Crema TRI-LUMA® durante 6 meses mostraron un patrón similar de acontecimientos adversos al de los estudios de 8 semanas. Las siguientes reacciones adversas locales se han informado con poca frecuencia con corticosteroides tópicos. Pueden ocurrir más frecuentemente con el uso de vendajes oclusivos, especialmente con corticosteroides de potencia superior. Estas reacciones se enumeran en un orden decreciente aproximado de aparición: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, infección secundaria, atrofia cutánea, estrías y miliaria.

10 La descripción precedente se ha presentado con fines meramente ilustrativos y no pretende limitar la invención a la forma precisa desvelada, sino a las reivindicaciones adjuntas en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un método de fabricación de una composición medicinal tópica para la aplicación tópica, siendo la composición una emulsión que comprende agua y, como principios activos, acetónido de fluocinolona, hidroquinona y tretinoína, comprendiendo el método:
- 5
- (a) mezclar agua y al menos un compuesto hidrófilo para formar una fase acuosa;
- (b) mezclar al menos dos compuestos hidrófobos para formar una fase no acuosa;
- 10 (c) combinar la fase acuosa y la fase no acuosa para formar una mezcla bifásica en ausencia de un emulsionante;
- (d) mezclar acetónido de fluocinolona y tretinoína en la mezcla de la etapa (c);
- (e) mezclar al menos un emulsionante en la mezcla de la etapa (d) o durante la etapa (d); y
- (f) homogeneizar la mezcla de la etapa (e) para formar la emulsión;
- 15 en el que se añade hidroquinona en la etapa (d) o tras añadir el al menos un emulsionante.
2. El método de la reivindicación 1, en el que dichas etapa (a), etapa (b) o ambas se realizan a una temperatura superior a la temperatura ambiente para proporcionar una fase calentada.
- 20 3. El método de la reivindicación 2, en el que dicha fase calentada se enfría antes de dicha etapa de combinación (c).
4. El método de la reivindicación 2, en el que dicha mezcla bifásica calentada se enfría antes de la etapa (d).
- 25 5. El método de la reivindicación 1, en el que dicha hidroquinona se añade tras añadir dicho al menos un emulsionante en la etapa (e).
6. El método de la reivindicación 1, que comprende además añadir metabisulfito de sodio a dicha mezcla de la etapa (e) tras añadir dicho al menos un emulsionante.
- 30 7. El método de la reivindicación 1, en el que dicho agua y dicho al menos un compuesto hidrófilo se mezclan a una temperatura elevada.
8. El método de la reivindicación 1, en el que dichos al menos dos compuestos hidrófobos se mezclan a una temperatura elevada.
- 35 9. El método de las reivindicaciones 7 u 8, en el que dicha temperatura elevada no es superior a 80 °C.
10. El método de la reivindicación 1, en el que dicho agua y dicho al menos un compuesto hidrófilo se mezclan a una temperatura de no más de 80 °C, y dichos al menos dos compuestos hidrófobos se mezclan a una temperatura de no más de 80 °C.
- 40 11. El método de la reivindicación 10, en el que dicha mezcla de la etapa (c) se enfría antes de añadir dicho acetónido de fluocinolona y dicha tretinoína en la etapa (d).
- 45 12. El método de la reivindicación 10, en el que dicha mezcla de la etapa (d) se enfría mientras dicho al menos un emulsionante se mezcla en dicha mezcla.
13. El método de la reivindicación 10, en el que dicha hidroquinona se añade en la etapa (d) tras el enfriamiento de dicha mezcla.
- 50 14. El método de la reivindicación 10, en el que dicha hidroquinona se añade en la etapa (e) después de mezclar dicho al menos un emulsionante en dicha mezcla.
- 55 15. El método de la reivindicación 14, en el que dicha mezcla se enfría y se añade metabisulfito de sodio mientras dicha mezcla se enfría.
16. El método de la reivindicación 1, en el que la fase acuosa comprende agua, silicato de magnesio y aluminio e hidroxitolueno butilado.
- 60 17. El método de la reivindicación 1, en el que el emulsionante es estearato de glicerilo, estearato de polietilenglicol (PEG) o una combinación de los mismos.
- 65 18. Una composición medicinal tópica que comprende el 0,01 % en peso de acetónido de fluocinolona; el 4 % en peso de hidroquinona; el 0,05 % en peso de tretinoína; el 0,04 % en peso de hidroxitolueno butilado; el 4 % en peso de alcohol cetílico; el 0,05 % en peso de ácido cítrico; el 4 % en peso de glicerina; el 3 % en peso de silicato de

magnesio y aluminio; el 5 % en peso de metil-gluceth; el 0,18 % en peso de metilparabeno; el 3,5 % en peso de estearato de glicerilo, estearato de polietilenglicol (PEG) o una combinación de los mismos, el 0,02 % en peso de propilparabeno, el 0,2 % en peso de metabisulfito de sodio, el 3 % en peso de ácido esteárico y el 4 % en peso de alcohol estearílico.

- 5 19. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:
- (a) se prepara dicha composición acuosa que comprende agua y al menos un compuesto hidrófilo mientras se calienta a una temperatura no superior a 80 °C;
 - 10 (b) se prepara dicha composición no acuosa que comprende al menos dos compuestos hidrófobos mientras se calienta a una temperatura no superior a 80 °C;
 - (c) se realizan las etapas (a) y (b) y la mezcla de las composiciones acuosa y no acuosa en ausencia de un emulsionante.
- 15 20. El método de la reivindicación 19, en el que la etapa (c) comprende además enfriar la mezcla.
21. El método de la reivindicación 19, que comprende además enfriar la mezcla tras añadir al menos un emulsionante.
- 20 22. El método de la reivindicación 19, que comprende además enfriar la mezcla antes de añadir la hidroquinona.